

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o t r d i l o

REC'D 03 JAN 2005

WIPO PCT

C e r t i f i c a t e

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

23.12.2003 (23.dec.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300317

(54) Naziv (*Title*):

Farmacevtska oblika z nadzorovanim sproščanjem

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alinei tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 28.12.2004

Janez Milač
višji Scitovalec II



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana

tel.: 580 20 05
faks: 568 21 23

šifra: 33571/SI/MOP

Potrdilo o prejemu prijave
(izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 23.12.2003

Številka prijave: P-200300317

Žig urada in podpis:



2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana

Registerska številka:

3. Zastopnik:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Kuhar Polonca, Prvomajska 10, 1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Farmacevtska oblika z nadzorovanim sproščanjem

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:

- prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
 predhodna objava patenta po preteku ____ mesecev
 prijava je izločena iz prijave številka:

8. Izjava:

- izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

- opis izuma, ki ima ____ 9 strani 2x
 patentni zahtevki (zahetki), ki ima(jo) ____ 2 strani; število zahtevkov: ____ 15 2x
 skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: ____
 povzetek 2x
 potrdilo o plačilu prijavne pristojbine
 potrdilo o deponiraju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče deponirati
 pooblastilo zastopniku
 generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: ____
 potrdilo o razstavni prednostni pravici
 podatki o drugih prijaviteljih
 podatki o drugih izumiteljih
 prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokisl in opisu
 prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki

REPUBLIKA SLOVENIJA	
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO	
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne:	23-12-2003
Podpis:	Osebna oddaja
Sifra:	23354
Poštna številka:	

Alenka Košak

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

Podatki o drugih izumiteljih:

Širca Judita
Gašperšičeva 7
1000 Ljubljana



FARMACEVTSKA OBLIKA Z NADZOROVANIM SPROŠČANJEM

Področje tehnike

Ta izum spada na področje farmacevtske tehnologije ter obravnavo farmacevtsko obliko z nadzorovanim sproščanjem, ki se uporablja za enkrat dnevno odmerjanje.

V ožjem smislu ta izum obravnavava farmacevtsko obliko iz pelet z nadzorovanim sproščanjem v vodi dobro topne nizkodozne učinkovine iz jedra, iz katerega se ta učinkovina nadzorovano sprošča neodvisno od fiziološke pH vrednosti okolja, v katerem se jedro nahaja.

Prikaz problema

Obstaja stalna potreba po varnih in hkrati bolniku prijaznih farmacevtskih oblikah z nadzorovanim sproščanjem učinkovine, ki so primerne za enkrat dnevno jemanje.

Kadar se učinkovina uporablja v zelo nizkih odmerkih, je v vodi dobro topna in se hitro absorbira, je zadržano sproščanje učinkovine ključnega pomena za doseganje terapevtskih plazemskih koncentracij.

Znane so farmacevtske oblike z nadzorovanim sproščanjem učinkovine s sistemi, odvisnimi od pH. Pri takih sistemih je, ne glede na farmacevtsko obliko, spremenljivost plazemskih koncentracij učinkovine med posamezniki zaradi inter-individualnih razlik velika (kot npr. različno praznjenje želodca, spremištanje pH vrednosti vzdolž gastrointestinalnega trakta, ipd.).

Cilj tega izuma je torej pripraviti od pH neodvisen sistem za nadzorovano sproščanje v vodi dobro topne učinkovine v zelo nizkih odmerkih, ki vzdržuje ustrezno terapevtsko koncentracijo učinkovine v krvi skozi 24 ur in je primeren za enkrat dnevno jemanje.

Stanje tehnike

Pri iskanju načinov za nadzorovano sproščanje v vodi topne učinkovine v nizkih odmerkih smo našli naslednji članek: Način za nadzorovano sproščanje klorfeniramin maleata je opisan v prispevku Cowen J.A., Griffin A., Hayward M.A. and Grattan T.J.: *In vitro release characteristics of chlorpheniramine maleate from individual sustained release beads – an investigation into the factors responsible for the observed variability; 15th Pharmaceutical Technology Conference, Oxford UK, 1996.* Pelete pripravijo tako, da na nevtralna sladkorno-škrobna jedra nanesejo najprej učinkovino (10 % mase) in nato oblogo, ki ima funkcijo nadzorovanja sproščanja.

Primer učinkovine z opisanimi lastnostmi je tudi tamsulozin, ki pa se dozira še v bistveno nižjih odmerkih (npr. okrog 0,2 %). Tamsulozin je selektivni antagonist adrenergičnih receptorjev α_{1A} in α_{1D} . Namenjen je za zdravljenje benigne hiperplazije prostate. S selektivno in kompetitivno vezavo na postsinaptične receptorje α_1 sprošča gladko mišičje v prostati in na vratu sečnega mehurja, kar poveča pretok urina, olajša mokrenje in izboljša druge simptome benigne hiperplazije prostate.

Tamsulozin ima pri peroralnem dajanju na tešče skoraj 100 %-no biološko uporabnost. Pri jemanju tamsulozina med obroki se le-ta zmanjša, zniža se tudi C_{max} .

Iz farmacevtskih oblik s takojšnjim sproščanjem (=»immediate release«) se tamsulozin hitro absorbira in plazemske koncentracije hitro narastejo. Z razvojem farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem je bil tako storjen pomemben korak k izboljšanju tolerance in podaljšanemu delovanju učinkovine. Pri oblikah s prirejenim sproščanjem je verjetnost za povzročitev vazodilatacije in z njo povezanih kardiovaskularnih stranskih učinkov manjša.

Po enkratnem ali večkratnem doziranju formulacije z nadzorovanim sproščanjem, ki je dostopna na trgu, plazemske koncentracije med posameznimi bolniki znatno nihajo (Lyseng-Williamson K.A., Jarvis B., Wagstaff A.J.: *Tamsulosin, An Update of its Role in the Management of Lower Urinary Tract Symptoms; Drugs, 2002, vol. 62, no. 1, pp. 135-167(33) Adis International*).

Farmacevtske oblike za nadzorovano sproščanje tamsulozina opisujejo naslednji patentni oziroma patentne prijave:

US-patent 4772475 opisuje neobloženo granulacijsko formulacijo za nadzorovano sproščanje in omeja težave pri nanašanju gastrorezistentnih oblog.

WO 03/039530 in WO 03/039531 obe opisujeta suho stisnjene tablete s tamsulozinom, pri čemer druga prijava matriksne tablete s spremenjenim sproščanjem.

DE 202 19 293 opisuje pelete s tamsulozinom, nanos obloge glede na maso jedra je 2,5-15 %, prednostno 8-12 %. Pelete pripravijo z granulacijo, sušenjem, sejanjem do velikosti 0,3-0,9 mm, oblaganjem in ponovnim sušenjem. Tamsulosin se sprošča v odvisnosti od pH. Navajajo, da bi uporaba sredstev, ki bi sproščala učinkovino neodvisno od pH okolja, preprečevala sproščanje učinkovine po stiku obloge peletnega jedra s telesno tekočino. Kot primer takega sredstva navajajo HPMC.

V patentni in drugi literaturi s tega področja torej nismo našli reference, ki bi reševala naš problem - torej obravnavala ali opisovala farmacevtsko obliko, zlasti pelete, ki bi zagotovila od pH neodvisen sistem za nadzorovano sproščanje tamsulozina ali po lastnostih podobnih učinkovin.

Opis nove rešitve z izvedbenimi primeri

Predmet izuma je večenotna (= »multiple unit«) farmacevtska oblika z nadzorovanim sproščanjem učinkovine, ki se uporablja za enkrat dnevno odmerjanje. Prvi vidik izuma je peletno jedro, iz katerega se učinkovina nadzorovano sprošča neodvisno od fiziološke pH-vrednosti okolja, v katerem se to jedro nahaja.

Peletno jedro poleg učinkovine sestavlja še mikrokristalna celuloza in vsaj en netopni permeabilni polimer, vsebuje pa lahko še površinsko aktivne snovi in, če je potrebno, druge ekscipiente.

Mikrokristalna celuloza je lahko katerakoli komercialno dostopna oblika mikrokristalne celuloze, tudi silicificirana mikrokristalna celuloza in podobne. Delež mikrokristalne celuloze v peletnem jedru je od okrog 60 do okrog 90 mas. %.

Za nadzor sproščanja peletna jedra vsebujejo različne netopne permeabilne polimere v obliki prahov, granul ali vodnih disperzij, ki omogočajo od pH neodvisno sproščanje učinkovine. Presenetljivo smo ugotovili, da so za ta namen primerni izbrani akrilni polimeri, kot so npr.: polimeri ali kopolimeri akrilne ali metakrilne kisline ali estrov akrilne ali metakrilne kisline, lahko s funkcionalnimi skupinami, med njimi zlasti kopolimeri metakrilnih estrov s trimetilamonioetyl- ali amonioetyl- ali podobnimi funkcionalnimi skupinami, kopolimeri metakrilne kisline in metakrilnih estrov, kopolimeri metakrilnih estrov, potem različni tipi alkilceluloz, kot sta npr. etilceluloza ali metilceluloza, ali različne kombinacije med temi skupinami. Posebej primeren je v vodi netopen kopolimer etilakrilata in metilmetakrilata v razmerju 2:1 v obliki 30%-ne vodne disperzije. Delež takega polimera v peletnem jedru je od okrog 20 do okrog 27 %.

Površinsko aktivne snovi so lahko ionske ali neionske, primerni so npr. sorbitan oleat, sorbitan lavrat, natrijev lavril sulfat ali kombinacija le-teh. Delež površinsko aktivnih snovi znaša od okrog 0,10 do 0,20 %.

V jedro je vgrajena učinkovina, ki se uporablja v zelo nizkih odmerkih, je v vodi dobro topna in se hitro absorbira. Primer učinkovine z opisanimi lastnostmi je tamsulozin.

Velikost peletnih jeder je od okrog 0,5 do okrog 2,00 mm, prednostno pa od okrog 0,8 do okrog 1,25 mm.

Obloga, ki je lahko nanešena na jedro, vsebuje vsaj en polimer, ki je topen pri višjih vrednostih pH, kar pomeni višjih od okrog 5,5, in vsaj en polimer, katerega topnost je neodvisna od pH. Takšna obloga ima dvojno nalogu: dodatno zadržuje sproščanje in zagotavlja, da se v prvih dveh urah po začetku sprosti manj kot 10% učinkovine.

Najprimernejša za oblaganje je disperzija, ki vsebuje okrog 20% suhe snovi. Poleg polimerov obloga vsebuje še smukc. Razmerje med maso polimerov in smukcem je okrog 2:1, kot topilo je uporabljena demineralizirana voda.

Polimer, ki je topen pri višjih vrednostih pH, izbiramo izmed kopolimerov metakrilne kisline in akrilata in/ali etilakrilata, ali estrov hidroksialkilceluloze.

Polimer, katerega topnost je neodvisna od pH, izbiramo iz enake skupine kot za peletno jedro.

Količina nananešene oblage znaša od okrog 14 do okrog 25 %, prednostno od okrog 16 do okrog 20 %, bolj prednostno okrog 18 %, glede na maso sušenih peletnih jeder.

Peletna jedra, ki so predmet izuma, pripravimo po postopkih, ki so običajni v farmacevtski tehnologiji. Zmes tamsulozina, mikrokristalne celuloze, površinsko aktivnih snovi, polimera za zadrževanje sproščanja in demineralizirano vodo homogeno premešamo. Granulat ekstrudiramo ter nato ekstrudat sferoniziramo. Tako pripravljena jedra sušimo v vrtinčnoslojni (= »fluid-bed«) napravi.

Oblogo nanesemo prednostno z razprševanjem disperzije v vrtinčnoslojnih napravah kot so npr. Wursterjeva komora, Huettlin Kugelcoater ipd. Parametri oblaganja so različni od naprave do naprave, temperatura produkta pa naj bo pod 30 °C. Tako pripravljenim peletam tvorimo film od okrog 2 do okrog 24 ur pri temperaturah od okrog 40 do okrog 60 °C.

Pelete so lahko v kapsulah, polnjene v vrečke ali stisnjene v tablete.

Izum pojasnjujejo, vendar z ničimer ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri:

Primer 1

JEDRO (masa jedra = 200 mg)	
Tamsulozin hidroklorid	0,400 mg
Mikrokristalna celuloza	146,200 mg
Natrijev lavril sulfat	0,300 mg
Eudragit NE 30 D	177,000 mg
Demineralizirana voda	5,00 mg

Postopek priprave:

Tamsulozin in mikrokristalno celulozo smo združili in mešali. V vodi smo raztopili natrijev lavril sulfat (Texapon K12) ter raztopino dodali osnovni zmesi. Dodali smo še disperzijo Eudragita NE 30 D in demineralizirano vodo ter mešali. Iz homogene zmesi smo izdelali peletna jedra po postopku ekstruzije in sferonizacije. Tako pripravljena jedra lahko obložimo z oblogo, kot je opisano v izvedbenih primerih 4 in 5.

Primer 2

JEDRO (masa jedra = 200 mg)	
Tamsulozin hidroklorid	0,400 mg
Mikrokristalna celuloza	153,300 mg
Polisorbat 80 V	0,300 mg
Eudragit NE 30 D	153,333 mg
Demineralizirana voda	45,000 mg

Postopek priprave:

Tamsulozin in mikrokristalno celulozo smo združili in mešali. V vodi smo raztopili polisorbat 80 ter raztopino dodali osnovni zmesi. Dodali smo še disperzijo Eudragita NE 30 D in demineralizirano vodo ter mešali. Iz homogene zmesi smo izdelali peletna jedra po postopku ekstruzije in sferonizacije. Tako pripravljena jedra lahko obložimo z oblogo, kot je opisano v izvedbenih primerih 4 in 5.

Primer 3

JEDRO (masa jedra = 200 mg)	
Tamsulozin hidroklorid	0,400 mg
Mikrokristalna celuloza	159,300 mg
Polisorbat 80 V	0,300 mg
Eudragit NE 30 D	133,333 mg
Demineralizirana voda	5,00 mg

Postopek priprave:

Tamsulozin in mikrokristalno celulozo smo združili in mešali. V vodi smo raztopili polisorbat 80 ter raztopino dodali osnovni zmesi. Dodali smo še disperzijo Eudragita NE 30 D in demineralizirano vodo ter mešali. Iz homogene zmesi smo izdelali peletna jedra po postopku ekstruzije in sferonizacije. Tako pripravljena jedra lahko obložimo s oblogo, kot je opisano v izvedbenih primerih 4 in 5.

Primer 4

OBLOGA (17,6 %-ni nanos, masa oblage = 35,2 mg)	
Eudragit NE 30 D	58,520 mg
Eudragit L 30 D-55	19,610 mg
Smukec	11,760 mg
Demineralizirana voda	86,280 mg
<i>Skupna masa obloženih pelet v eni kapsuli = 235,3 mg</i>	

Postopek priprave:

Suha peletna jedra smo obložili z disperzijo za oblaganje, ki smo jo pripravili v treh korakih. Najprej smo obe disperziji polimerov razredčili z demineralizirano vodo in mešali. Posebej smo pripravili suspenzijo smukca v demineralizirani vodi. Nato smo dodali suspenzijo smukca k razredčeni disperziji Eudragita L 30 D-55, mešali, dodali še razredčeno disperzijo Eudragita NE in ponovno mešali. S tako pripravljeno disperzijo smo obložili peletna jedra v vrtinčnoslojni napravi.

Primer 5

OBLOGA (25 %-ni nanos, masa oblage = 50 mg)	
Eudragit NE 30 D	83,330 mg
Eudragit L 30 D-55	27,780 mg
Smukec	16,670 mg
Demineralizirana voda	122,250 mg
<i>Skupna masa obloženih pelet v eni kapsuli = 250 mg</i>	

Postopek priprave:

Suha peletna jedra smo obložili z disperzijo za oblaganje, ki smo jo pripravili v treh korakih. Najprej smo obe disperziji polimerov razredčili z demineralizirano vodo in mešali. Posebej smo pripravili suspenzijo smukca v demineralizirani vodi. Nato smo dodali suspenzijo smukca k razredčeni disperziji Eudragita L 30 D-55, mešali, dodali še razredčeno disperzijo Eudragita NE in ponovno mešali. S tako pripravljenou disperzijo smo obložili peletna jedra v vrtinčnoslojni napravi.

Primer 6

JEDRO (masa jedra = 200 mg)	
Tamsulozin hidroklorid	0,400 mg
Mikrokristalna celuloza	139,300 mg
Polisorbat 80 V	0,300 mg
Etilceluloza	60,00 mg
Demineralizirana voda	220,000 mg
OBLOGA (25 %-ni nanos, masa obloge = 50 mg)	
Eudragit NE 30 D	83,330 mg
Eudragit L 30 D-55	27,780 mg
Smukec	16,670 mg
Demineralizirana voda	122,250 mg
Skupna masa obloženih pelet v eni kapsuli = 250 mg	

Postopek priprave:

Tamsulozin in mikrokristalno celulozo smo združili in mešali. Vmešali smo še etilcelulozo in vodno raztopino polisorbata ter demineralizirano vodo. Iz homogene zmesi smo izdelali peletna jedra po postopku ekstruzije in sferonizacije. Suha peletna jedra smo obložili z disperzijo za oblaganje, ki smo jo pripravili v treh korakih. Najprej smo obe disperziji polimerov razredčili z demineralizirano vodo in mešali. Posebej smo pripravili suspenzijo smukca v demineralizirani vodi. Nato smo dodali suspenzijo smukca k razredčeni disperziji Eudragita L 30 D-55, mešali, dodali še razredčeno disperzijo Eudragita NE in ponovno mešali. S tako pripravljenou disperzijo smo obložili peletna jedra v vrtinčnoslojni napravi.

Disperzija za oblaganje v vseh izvedbenih primerih vsebuje 20% suhe snovi.

Razmerje med maso polimerov in smukcem je 2:1, razmerje med polimeroma pa je 3:1 v korist Eudragita NE 30D.

Oba polimera sta v obliki 30 % vodne disperzije.

Lek farmacevtska družba d.d.

• • • • 10 • • •

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Večenotna farmacevtska oblika z nadzorovanim sproščanjem, značilna po tem, da vsebuje peletno jedro, iz katerega se v vodi dobro topna učinkovina v nizkem odmerku nadzorovano sprošča neodvisno od pH vrednosti in tako omogoča manjšo biološko spremenljivost.
2. Farmacevtska oblika po zahtevku 1, značilna po tem, da peletno jedro poleg učinkovine lahko vsebuje še mikrokristalno celulozo, vsaj en netopni permeabilni polimer, površinsko aktivne snovi in, če je potrebno, druge ekscipiente.
3. Farmacevtska oblika po zahtevku 2, značilna po tem, da netopni permeabilni polimer izbiramo iz skupine izbranih akrilnih polimerov ali alkil- ali hidroksialkilceluloz ali kombinacije med njimi.
4. Farmacevtska oblika po zahtevku 3, značilna po tem, da kot netopni permeabilni polimer izberemo kopolimer etilakrilata in metilmetakrilata v razmerju 2:1, lahko v obliki 30%-ne vodne disperzije.
5. Farmacevtska oblika po zahtevku 4, značilna po tem, da je velikost peletnih jeder od okrog 0,8 do okrog 1,25 mm.
6. Farmacevtska oblika po zahtevkih 1-5, značilna po tem, da je peletno jedro obloženo z gastrorezistentno oblogo.
7. Farmacevtska oblika po zahtevku 6, značilna po tem, da je nanos oblage od okrog 16 do okrog 20 %, glede na maso sušenih peletnih jeder.
8. Farmacevtska oblika po zahtevku 7, značilna po tem, da je nanos oblage okrog 18 %, glede na maso sušenih peletnih jeder.
9. Farmacevtska oblika po zahtevkih 6-8, značilna po tem, da oblogo sestavlja vsaj en polimer, topen pri pH vrednostih, višjih od okrog 5,5, in vsaj en polimer s topnostjo, neodvisno od pH.
10. Farmacevtska oblika po zahtevku 9, značilna po tem, da je polimer, topen pri višjih pH, anionski kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata, polimer s topnostjo, neodvisno od pH, pa kopolimer etilakrilata in metilmetakrilata.
11. Farmacevtska oblika po zahtevkih 1-10, značilna po tem, da je v vodi dobro topna učinkovina v nizkem odmerku tamsulozin.

- • • • 11 • • • •
12. Farmacevtska oblika po zahtevkih 1-11, značilna po tem, da so pelete v kapsulah, polnjene v vrečke ali stisnjene v tablete.
 13. Farmacevtska oblika po zahtevkih 1-12, značilna po tem, da peletna jedra pripravimo po postopkih ekstruzije in sferonizacije.
 14. Postopek za pripravo farmacevtske oblike po zahtevkih 1-12, značilen po tem, da obsega naslednje stopnje: priprava zmesi sestavin za jedro, ekstruzija in sferonizacija, sušenje ter po potrebi oblaganje.
 15. Uporabe farmacevtske formulacije po zahtevku 11 za pripravo zdravila za zdravljenje benigne hiperplazije prostate.

Lek farmacevtska družba d.d.

• • • • • 13 • • •

IZVLEČEK

Izum prikazuje novo farmacevtsko obliko z nadzorovanim sproščanjem v vodi dobro topne nizkodozne učinkovine, ki se uporablja za enkrat dnevno odmerjanje. Sestavlja jo od fiziološke pH vrednosti neodvisen sistem, ki vzdržuje ustrezno terapevtsko koncentracijo učinkovine v krvi skozi 24 ur.



Lek farmacevtska družba d. d.

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA
INTELEKTUALNO LASTNINO
p.p. 206
Kotnikova 6
1000 Ljubljana

Verovškova 57
SI - 1526 Ljubljana
Slovenia

Phone: +386 1 580 21 11
Fax: +386 1 568 35 17

Sektor intelektualna lastnina

Phone: +386 1 580 20 05
Fax: +386 1 568 21 23

naš znak: 33571/SI/MOP

vaš znak:

Ljubljana, 22.12.2003

Zadeva: Vložitev patentne prijave

Spoštovani

V prilogi vam pošiljamo novo patentno prijavo z naslovom "Farmacevtska oblika z nadzorovanim sproščanjem".

Lep pozdrav

LEK d.d.
Alenka Košak

REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne:	23 -12- 2003
Podpis:	Osebna oddaja: <input type="checkbox"/>
Šifra:	Poštna številka: